

# LABORATORIUM APPROACH OF BLEEDING AND COAGULOPATHIES IN CRITICAL CARE

Rikarni

Subbagian Hematologi-Onkologi Bagian Patologi Klinik, FK-Unand dan  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr.M.Djamil Padang

## PENDAHULUAN

Pasien di ruang *intensive care unit* (ICU) dapat mengalami komplikasi perdarahan dan koagulopati.<sup>1</sup> Keadaan kritis pasien sering dipersulit dengan adanya gangguan hemostasis yang menimbulkan perdarahan.<sup>2,3</sup> Gangguan hemostasis yang terjadi berupa trombositopenia, kelainan koagulasi, dan yang lebih kompleks seperti *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Koagulopati adalah keadaan kegagalan kemampuan darah untuk membeku. Beberapa klinisi memasukkan juga keadaan trombotik sebagai koagulopati.<sup>1,3</sup> Anamnesis riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik perlu dilakukan karena beragam kondisi berbeda mendasari perdarahan dan koagulopati pada pasien keadaan kritis. Pemeriksaan laboratorium dilakukan meliputi hitung trombosit, slide darah tepi, masa perdarahan, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), kadar fibrinogen, kadar D- dimer, fungsi trombosit, dan masa lisis bekuan darah.<sup>1</sup> Terdapat beberapa penyebab terjadinya gangguan koagulasi pada pasien berdasarkan penyakit yang mendasari.<sup>4</sup>

## Trombositopenia

Trombositopenia adalah jumlah trombosit di darah tepi  $< 150.000/\text{mm}^3$ . Bila jumlah trombosit diantara  $100.000\text{--}150.000/\text{mm}^3$ , umumnya tidak menimbulkan perdarahan. Perdarahan spontan umumnya terjadi bila hitung trombosit  $< 20.000/\text{mm}^3$ .<sup>5</sup> Insiden trombositopenia pada pasien keadaan kritis berkisar antara 35-44 %. Pasien dengan trombositopenia berat  $< 50.000/\text{mm}^3$  mempunyai risiko 4-5 kali untuk timbulnya perdarahan dibandingkan pasien

dengan hitung trombosit lebih tinggi.<sup>4</sup> Apabila terjadi perdarahan spontan pada pasien di ICU dengan hitung trombosit  $> 30.000/\text{mm}^3$ , diduga penyebab perdarahan adalah trombositopenia disertai gangguan hemostasis seperti DIC, gangguan fungsi trombosit, dan hiperfibrinolisis.<sup>6</sup> Trombositopenia juga merupakan penanda prognosis pasien di ICU, penurunan hitung trombosit berkorelasi dengan bertambah lama masa rawat di ICU dan mortalitas.<sup>4</sup>

Trombositopenia pada pasien keadaan kritis disebabkan banyak faktor. Diagnosis yang paling sering pada pasien dengan trombositopenia di ICU adalah disebabkan sepsis dan DIC seperti diperlihatkan tabel 1. Keadaan sepsis yang berat berkorelasi dengan menurunnya hitung trombosit. Terjadinya trombositopenia pada pasien sepsis disebabkan kegagalan produksi trombosit, meningkatnya pemakaian, dan meningkatnya destruksi trombosit.<sup>4</sup>

Tabel 1. *Differential diagnosis* dari trombositopenia di ICU<sup>4</sup>

<i>Differential Diagnosis</i>	Insiden relatif	Petunjuk diagnosis tambahan
Sepsis	52 %	Kultur darah positif, kriteria sepsis positif
DIC	25 %	PT dan APTT memanjang, D-dimer meningkat, kadar fibrinogen menurun, kadar antikoagulan alamiah menurun (seperti antitrombin, protein C)
Kehilangan darah masif	8 %	Perdarahan masif, kadar hemoglobin rendah, PT dan APTT memanjang
<i>s</i>	1 %	Schistosit pada slide darah perifer, demam, gejala neurologis, insufisiensi ginjal
<i>Heparin induced thrombocytopenia</i>	1 %	Pemakaian heparin, trombosis vena atau arteri, tes HIT positif
<i>Immune thrombocytopenia</i>	3 %	Antibodi antitrombosit, jumlah megakariosit dalam sumsum tulang normal atau meningkat
<i>Drug induced thrombocytopenia</i>	10 %	Jumlah megakariosit dalam sumsum tulang menurun, deteksi obat yg menginduksi antibodi anti trombosit, meningkat hitung trombosit setelah penghentian obat

Enam mekanisme utama terjadinya trombositopenia pada pasien ICU adalah hemodilusi, pemakaian trombosit meningkat (sering setelah trauma), perdarahan, sepsis, DIC, destruksi trombosit meningkat (seperti pada infeksi



terbentuk dan telah dipecah oleh plasmin.<sup>7</sup> Kadar D-dimer meningkat pada pasien di ICU seperti pada keadaan kegagalan fungsi hepar stadium akhir, DIC, dan hiperfibrinolisis.<sup>1</sup>

Tabel 2. Penemuan laboratorium pada beragam kelainan koagulasi dan trombosit di ICU. Dikutip<sup>1</sup>

Kondisi	PT	APTT	Kadar fibrinogen	D-dimer	BT	trombosit	Blood smear
Defisiensi vit K atau pemakaian vit K antagonist	memanjang	N atau sedikit memanjang	N	-	-	-	
Gagalhepar							
Stadium awal	memanjang	-	-	-	-	-	
Stadium akhir	memanjang	memanjang	rendah	meningkat	memanjang	menurun	
Uremia	-	-	-	-	memanjang	-	
DIC *	memanjang	memanjang	rendah	meningkat	memanjang	menurun	fragmentasi eritrosit
TTP **	-	-	-	-	memanjang	sangat rendah	fragmentasi eritrosit
Hiperfibrinolisis	memanjang	memanjang	rendah	sangat tinggi	kemungkinan memanjang	-	

\* DIC = disseminated intravascular coagulation, \*\* TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura

Tabel 3. Intepetasi hasil pemeriksaan PT dan APTT.<sup>4</sup>

Hasil test	Penyebab
PT memanjang, APTT normal	Defisiensi F VII Defisiensi vitamin K ringan Gangguan fungsi hepar ringan Dosis rendah antagonis vitamin K
PT normal, APTT memanjang	Defisiensi F VIII, F IX, F XI Pemakaian heparin Antibodi inhibitor (antibodi antifosfolipid) Defisiensi F XII atau prekalkrein
PT memanjang, APTT memanjang	Defisiensi F II, FV, FX, fibrinogen Defisiensi vit K berat Pemakaian antagonis vitamin K Defisiensi faktor pembekuan : Sintesis : gagal hepar Kehilangan: perdarahan masif Konsumsi : DIC

## ***Disseminated intravascular coagulation***

*Disseminated intravascular coagulation* adalah suatu sindrom didapat yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskular yang luas yang timbul dari beragam penyebab.<sup>8,9</sup> Definisi dan konsep DIC diusulkan *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)/Scientific Standardization Committee (SSG)* seperti diperlihatkan tabel 4.<sup>9</sup> Beberapa kelainan patologis dasar yang menyebabkan DIC diperlihatkan tabel 5.<sup>10</sup>

Tabel 4. Definisi dan konsep *disseminated intravascular coagulation*.<sup>9</sup>

---

Definisi. DIC adalah suatu sindrom didapat yang menyebabkan aktivasi koagulasi yang luas yang timbul dari beragam penyebab. Pembentukan mikrotrombus dan cedera sel endotel terutama pada vena dan arteri kecil. Kegagalan organ dapat terjadi pada kasus DIC berat

Konsep. DIC ditandai dengan pembentukan *fibrin degradation products* yang meningkat dan abnormalitas hemostasis diakibatkan inflamasi (dengan cedera sel endotel vaskular) atau bukan inflamasi (tanpa cedera sel endotel vaskular)

Tahap penyakit. DIC diklasifikasi 2 tipe yaitu *overt* DIC (DIC tidak terkompensasi) dan *nonovert* DIC (DIC terkompensasi).

---

Tabel 5. Kelainan dasar yang sering menyebabkan DIC.<sup>10</sup>

---

Sepsis :

bakteri (staphylococcus, streptococcus, pneumococcus, meningococcus, batang gramnegatif), virus, jamur, parasit, Rickettsia

Trauma dan cedera jaringan

cedera otak, luka bakar yang luas, emboli lemak, rhabdomyolisis

Kelainan vaskular

*giant hemangiomas (kasabach Merritt syndrome)*, aneurisma aorta

Komplikasi obstetrik

solusio plasenta, emboli amnion, sindrom kematian janin, abortus sepsis

Kanker

adenokarsinoma (prostat, pankreas), keganasan hematologi (leukemia promielositik akut)

---

---

Kelainan imunologi

Reaksi transfusi hemolitik akut, *organ or tissue transplant rejection*,  
*Graft-versus-host disease*

Obat

Agen fibrinolitik, warfarin, reaksi obat (amfetamin)

Bisa ular

Penyakit hepar

*Fulminant hepatic failure*, sirosis hati

*Shock, respiratory distress syndrome, transfusi masif*

---

Klinis DIC adalah perdarahan atau trombosis atau keduanya disertai penyakit dasar. Diagnosis DIC berdasarkan sistem skor oleh ISTH seperti diperlihatkan tabel 6.<sup>1</sup>

Tabel 6. Sistem skor diagnosis untuk *disseminated intravascular coagulation*.<sup>1</sup>

---

Penilaian risiko :

Apakah pasien mempunyai kelainan dasar yang diketahui berhubungan dengan DIC ?

Jika ya, lanjutkan algoritma

Jika tidak, tidak dipakai algoritma

Lakukan pemeriksaan laboratorium hitung trombosit, D-dimer, PT, fibrinogen

Skor hasil pemeriksaan sebagai berikut :

Hitung trombosit : 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>, nilai = 1  
< 50.000/mm<sup>3</sup>, nilai = 2

D-dimer : tidak meningkat, nilai = 0  
                  meningkat sedang, nilai = 2  
                  meningkat tinggi, nilai = 3

Pemanjangan PT : < 3 detik, nilai = 0  
                          3 - < 6 detik, nilai = 1  
≥ 6 detik, nilai = 2

Kadar fibrinogen : ≥ 1 g/L nilai = 0  
< 1 g/L nilai = 1

Hitung skor sebagai berikut:

≥ 5, sesuai dengan *overt* DIC, ulang skor setiap hari

< 5, kesan sebagai *nonovert* DIC, ulangi skor dalam 1-2 hari kemudian

---



## Penyakit hepar

Hepar berperan penting dalam hemostasis karena mensintesis trombopoietin, faktor koagulasi (kecuali *von Willebrand factor*), protein penting pengatur koagulasi (seperti antitrombin, protein C, protein S), komponen sistem fibrinolitik (plasminogen,  $\alpha_2$  antiplasmin, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), dan klirens faktor koagulasi aktif, enzim inhibitor, serta *fibrin degradation product*.<sup>11</sup>

Perdarahan gastrointestinal, perdarahan varises, epistaksis, ekimosis, perdarahan gusi sering terjadi pada kegagalan fungsi hepar akut (hepatitis fulminan), sirosis hepatis stadium lanjut.<sup>11</sup> Kerusakan hepatoseluler mempengaruhi hemostasis primer, sekunder, dan fibrinolisis seperti diperlihatkan tabel 7.<sup>12</sup> Menurunnya fungsi sintesis hepar akan menimbulkan trombositopenia dan pemanjangan tes koagulasi.<sup>1</sup>

Trombositopenia sering terjadi pada pasien penyakit hepar kronik dan sekitar 70 % pasien sirosis mengalami trombositopenia. Trombopoietin merupakan *platelet growth factor* yang dihasilkan hepar, yang berperan penting mengatur trompoiesis termasuk maturasi dan proliferasi megakariosit dan produksi trombosit. Menurunnya produksi trombosit akan menimbulkan trombositopenia.<sup>13</sup> Pasien sirosis hepatis dengan hipersplenismus mengalami trombositopenia karena sekuestrasi trombosit di limpa. Pasien yang terinfeksi virus hepatitis C kronik dapat timbul trombositopenia karena virus hepatitis C mensupresi sumsum tulang yang menurunkan tromboipoiesis dan virus hepatitis C melalui mekanisme autoimun dapat menimbulkan destruksi trombosit.<sup>11,13</sup>

Tabel 7. Gangguan hemostasis pada penyakit hepar <sup>12</sup>

Sintesis faktor koagulasi menurun
(F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI, F XII, fibrinogen)
Sintesis protein antikoagulan
(antithrombin, protein C, protein S)
Sintesis regulator fibrinolitik menurun
(plasminogen, $\alpha$ 1 anti plasmin)
Klirens protein koagulasi dan inhibitor menurun
Disfibrinogenemia
Fibrinolisis sistemik
DIC
Trombositopenia
Gangguan fungsi trombosit

Pemeriksaan tes skrining awal untuk menilai gangguan hemostasis pada pasien dengan penyakit hepar yang mengalami perdarahan atau membutuhkan prosedur invasif seperti diperlihatkan tabel 8. Tes awal termasuk PT/INR, APTT, hitung trombosit, kadar fibrinogen. Tes tersebut mengukur beratnya penyakit hepar dan dasar untuk monitoring pemberian produk darah. Pemeriksaan lanjutan untuk memberikan informasi tambahan adalah D-dimer, masa lisis bekuan darah, *thrombin time* dan tes agregasi trombosit seperti diperlihatkan tabel 8. <sup>14</sup>

Tabel 8. Pemeriksaan laboratorium pada penyakit hepar stadium akhir. <sup>14</sup>

Kondisi	Hasil laboratorium
Penyakit hepar stadium akhir (kompensasi)	PT/INR memanjang
	APTT memanjang
	Fibrinogen normal atau menurun
	Hitung trombosit normal atau menurun
Fibrinolisis sistemik	Fibrinogen menurun
	Masa lisis bekuan memendek
	D-dimer meningkat
	$\alpha_2$ antiplasmin menurun

Disfibrinogenemia	Fungsi fibrinogen menurun Antifibrinogen normal <i>Thrombin time</i> memanjang
<i>Disseminated intravascular coagulation</i>	Fibrinogen normal atau menurun Hitung trombosit menurun D-dimer meningkat ( sesuai protokol tes diagnosis DIC)

## Uremia

Uremia merupakan sindrom klinik yang terjadi pada gagal ginjal (stadium 5 penyakit ginjal kronik) disebabkan abnormalitas akumulasi toksin, cairan dan elektrolit. Sindrom ini dapat menimbulkan kematian kecuali jika toksin dapat dikeluarkan dengan dialisa atau transplantasi ginjal.<sup>15</sup> Perdarahan dapat terjadi pada pasien uremia disebabkan kegagalan fungsi trombosit.<sup>1,16</sup> Uremia menghasilkan *guanidinosuccinic acid* dalam plasma yang bersifat toksik dengan menimbulkan gangguan fungsi trombosit.<sup>16</sup> Trombosit pada pasien uremia mengalami defisiensi ADP dan serotonin. ADP dikeluarkan trombosit dan berperan dalam agregasi trombosit. Serotonin menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah. Pada pasien uremia terjadi peningkatan cAMP yang menimbulkan defek pada aktivitas siklooksigenase yang mengakibatkan kemampuan sintesis tromboksan A<sub>2</sub> menurun. Tromboksan A<sub>2</sub> diperlukan untuk stimulasi agregasi trombosit. Trombosit pada pasien uremia memperlihatkan penurunan kemampuan integrin  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  untuk mengikat *von Willebrand factor* dan fibrinogen. Adhesi trombosit diperantarai oleh faktor *von Willebrand* yang merupakan jembatan antara trombosit melalui reseptor GP Ib-V-IX dan subendotel.<sup>17</sup> Uremia juga dihubungkan dengan gangguan pengaturan sintesis nitric oxide (NO). Plasma uremia dapat meningkatkan produksi NO pada sel endotel yang akan mengganggu fungsi trombosit.<sup>18</sup> Gangguan terjadi pada semua stadium hemostasis trombosit termasuk adhesi, sekresi, agregasi



trombosit.<sup>17</sup> Pemeriksaan laboratorium masa perdarahan memanjang dan pemeriksaan agregasi trombosit memanjang.<sup>1,17</sup>

## **Perdarahan masif yang bukan disebabkan trauma**

Perdarahan sangat banyak yang bukan disebabkan trauma merupakan keadaan kritis yang mengancam jiwa pasien. Perdarahan dapat disebabkan tindakan bedah, obstetrik, perdarahan gastrointestinal.<sup>1</sup> Perdarahan masif didefinisikan sebagai kehilangan 50 % volume darah dalam 3 jam atau kecepatan kehilangan darah 150 mL/menit. Koagulopati sering teridentifikasi pada pasien dengan perdarahan masif.<sup>19</sup>

Beberapa penyebab memperburuk koagulasi selama kehilangan darah yang banyak adalah :

1) Konsumsi. Faktor koagulasi dan trombosit dipakai selama pembentukan bekuan pada pembuluh darah yang rusak untuk mencegah kehilangan darah, 2) Pengenceran. Sebagai akibat penggantian *whole blood* dengan cairan kristaloid, koloid, dan eritrosit, 3) Hipoksia, asidosis, dan hipotermia, akan mempredisposisi perdarahan selanjutnya. Hipotermia dan asidosis mengganggu kemampuan fungsional trombosit dan protease koagulasi, 4) perdarahan sedang berlangsung. Anemia mempunyai efek pada hemostasis primer. Hematokrit yang rendah menurunkan *axial flow* dan selanjutnya menurunkan marginasi trombosit dan interaksi endotel-trombosit, 5) Perubahan yang diinduksi hormonal dan sitokin. Cedera jaringan mengakibatkan vasopresin dan adrenalin meningkat yang akan meningkatkan sitokin. Vasopresin menstimulasi pelepasan *von Willebrand factor*. Interleukin (IL)1 dan *tumor necrosis factor* (TNF) menyebabkan aktivasi sel endotel yang akan merubah sifat anti trombotik endotel menjadi protrombotik.<sup>19</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N.Engl J Med.* 2014; 370:847-59
2. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Duncan LA. Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study. *Transfusion.* 2013;53:1050-8.
3. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, Tkaczky AJ, Andsdell DH, Zytaruk N et al. Bleeding during critical illness: A prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med.* 2007; 30 (2): E93-E102.
4. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical care.* 2006;10;4:222-31.
5. Hiller E. Bleeding Disorder. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editors. *Modern Hematology.* 2<sup>th</sup>ed. Towota. Humana Press;2007.p.347-80
6. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology.*2010; 135-43.
7. Rodgers GM, Lehman CM. Hemostasis Screening Assay. In: Bennet ST, Lehman MC, Rodgers GM, editors. *Laboratory Hemostasis. A Practical Guide fo Pathologist.* New York. Springer; 2007. p.85-102.
8. Thachil J. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Thachil J, Hill QA, editors. *Hematology in Critical Care. A Practical Handbook.* 1<sup>th</sup> ed. West Sussex UK. John Willey & Sons.Ltd;2014.p.52-7
9. Wada H. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Tanalka, k, Davie E, editors. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis.* Tokyo. Spinger;2008.p.551-62.
10. Harrison's online. Coagulation Disorders. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalso J. *Harrison Priciples Internal Medicine.*18<sup>th</sup> ed. USA.The McGraw-Hill companies;2012.ch.116.
11. Eby ES, Joist HJ. Hemostatic Abnormalities in Liver Disease. In: Colman WR, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Golhaber SZ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.1022-33.
12. Patel RK, Arya R. Hepatology. In. Shaughnessy DO, Makris M, Lilicrap D, editors, *Practical Hemostasis and Thrombosis.* Massachusetts. Blackwell Publishing;2005. p.182-9
13. Afdal NH, Esteban R. Thrombocytopenia in chronic liver disease-treatment implications and novel approaches. *Aliment Pharmacol Ther.*2007;26: 1-4.
14. Kujovich JL. Hemostatic Defects in End Stage Liver Disease.*Crit Care Clin.*2005;21: 563-87